TRICHOGENOUS AND HAIR-TONIC AGENT

Patent Number:

JP1068308

Publication date:

1989-03-14

Inventor(s):

CHIBA TADAHIRO; others: 02

Applicant(s):

SHISEIDO CO LTD

Requested Patent:

JP1068308

Application Number: JP19870225796 19870909

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K7/06

EC Classification:

Equivalents:

JP2810040B2

Abstract

PURPOSE:To obtain a trichogenous and hair-tonic agent having remarkably improved trichogenous and hair-tonic effect, by combining minoxidil with an ampholytic surfactant, semipolar surfactant and a nonionic surfactant having N in the molecule.

CONSTITUTION: The objective trichogenous and hair-tonic agent contains (A) minoxidil [2,4-diamino-6piperidinopyrimidine-3-oxide (a remedy for hypertension having remarkable vasodilating effect and causing hypertrichosis as a side effect)], (B) one or more compounds selected from ampholytic surfactant (e.g. N,Ndimethyl-N-lauryl-N-carboxymethylammonium betaine) and semipolar surfactant (e.g. lauryldimethylamine oxide) and (C) one or more nonionic surfactant having N in the molecule (e.g. fatty acid alkanol amide).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

1989-68308

[number illegible] name of invention Hair growth and regrowth promoter

Specifications

1. [Name of invention]

Hair growth and regrowth promoter

2. [Scope of patent claims]

Hair growth and regrowth promoter characterised by combining 2,4 diamino-6- piperidinopyrimidine-3-oxide, one or more selected from the group of amphiprotic surfactants and semipolar surfactants and one or more selected from the group of <u>nonionic</u> surfactants comprising the nitrogen atom in its molecule.

3. Detailed description of invention

[Industrial Field of Application]

This invention relates to combining 2,4 diamino-6-piperidinopyrimidine-3-oxide, a well-known chemical compound, and certain kinds of surfactants for the use as a hair growth and regrowth promoter. Explained further in detail, this relates to hair growth and regrowth promoter characterised by combining 2,4 diamino-6-piperidinopyrimidine -3-oxide, one or more selected from the group of amphiprotic surfactants and semipolar surfactants and one or more selected from the group of nonionic surfactants comprising nitrogen atom in its molecule. This invention is to be used in fields of pharmaceutical or cosmetic products,

[Prior art]

2.4 diamino-6-piperidinopyrimidine-3-oxide, is a chemical compound, which is often referred to as Minoxidil (Minoxidil hereafter). It is used as internal medicine for hypertension with its significant vascular dilation effects, while it's known that hypertrichosis phenomenon occurs as a side effect. Based on this knowledge, it is [illegible] that topical and external application of Minoxidil works for hair loss treatment. (Journal, Royal Society of Medicine 75, 063 (1982): British Medical Journal 287,1015 (1983): Journal of Investigational Dermatology) 82,515 (1984): Journal of Investigational Dermatology, 12, 00 (1983) etc)

Descriptions of hair growth promoters comprising combinations of Minoxidil and Thyroid hormone (Special release 1986-number 155311) or Minoxidil and antiandrogen agents (Special release 1986-number 185312), have also been published.

[Problems that this invention attempts to solve]

However, hair growth and regrowth efficacy was not sufficient in either case and development of an agent with improved hair growth/regrowth efficacy

has been sought after.

[Means of solving the problem]

The present inventors further continued their research [illegible] to obtain Minoxidil agent with high hair growth/regrowth efficacy and as a result discovered that hair growth/regrowth efficacy dramatically improves when Minoxidil is combined with one or more selected from the group of amphiprotic surfactants and semipolar surfactants and one or more selected from the group of nonionic surfactants comprising a nitrogen atom in its molecule. The present invention is based on this understanding. In other words, this invention is a hair growth and regrowth promoter characterised by combining Minoxidil and one or more selected from the group of amphiprotic surfactants and semipolar surfactants and one or more selected from the group of nonionic surfactants comprising a nitrogen atom in its molecule.

The present invention is especially efficient in terms of its hair growth and regrowth promotion effects and useful in pharmaceutical and cosmetic fields. Composition of this invention will be detailed below.

Minoxidil used for this invention is generally recognised substance as a hypertension medicine and a chemical compound represented by the following formula.

The concentration of Minoxidil is approximately 0.001~10% by weight (following %s indicate % by weight). Used as hair growth and regrowth promoter, it is more potent at higher concentrations. However, it is preferable to keep it 10% or under considering the occurrence of side effects. More preferable concentration being 0.01~7%.

Amphiprotic surfactants used for this invention include; carboxy betaines such as N, N-dimethyl-N-lauryl-N-carboxy methyl ammonium betaine; imidazoline derivatives such as 2-lauryl-N-carboxyethyl-N-hydroxy ethyl imidazolium betaine; 2-lauryl-N-carboxymethyl-hydroxy ethyl imidazolium betaine; amino carboxylate such as N-palm alkyl-ß-amino propionate acid soda sodium, N-palmalkyl-ß-amino propiolnate — di- sulfate soda sodium; sulfobetaine and aminobetaine etc.

Semipolar surfactants used for this invention include aminoxide such as lauryl dimethyl aminoxide, hiss-(2-hydroxyethyl) lauryl aminoxid.

One or more selected as desired from the group of above amphiprotic and semipolar surfactants will be used for this invention.

Also, nonionic surfactants comprising a nitrogen atom in its molecules include aliphatic acid alkanol amide, polyoxiethylene aliphatic acid amide, ester from alkanolamine, polyoxiethylene alkylamine.

The mixture ratio of one or more surfactant/s selected from the group of amphiprotic surfactants and one or more surfactant/s selected from the group of <u>nonionic</u> surfactants comprising a nitrogen atom in its molecule are 20:1or 1:40, preferably 10:1 or 1:20in a molecule.

The mixture ratio of one or more surfactant/s selected from the group of

amphiprotic surfactants and one or more surfactant/s selected from the group of <u>nonionic</u> surfactants comprising a nitrogen atom in its molecule are 0.001~10%, preferably 0.01~5% by the total amount of both. Hair growth and regrowth effect is not seen when it is under 0.001% and it is not <u>dermatologically</u> safe when this exceed 10%.

The hair growth and regrowth promoters related to this invention may contain; Minoxidil, antiseptics generally used for hair growth/ regrowth promoters such as salicylic acid, resorcin and hexachlorophen, nicotinic acid, Vitamin E, Vitamin A acid, pantothenic acid, ethynylestradiol, Hinokitiol, glycyrrhizic acid, biotin and other agents.

Also, the hair growth and regrowth promoter related to this invention may contain various components generally used for pharmaceuticals and cosmetics; that is, water-based components, powder components, oil components, surfactants other than the above compositions, organic solvents, moisturisers, thickeners, preservatives, antioxidants, perfume and colours, as long as they do not impede the efficacy of this invention.

[Effectiveness of this invention]

This invention is a hair growth and regrowth promoter with outstanding hair growth and regrowth efficacy, achieved by combining Minoxidil, and one or more selected from the group of amphiprotic surfactants and semipolar surfactants and one or more selected from the group of **nonionic** surfactants comprising a nitrogen atom in its molecule.

It may be incorporated into any other forms suitable for external use, such as gel, milk, cream or aerosol, by utilising components generally used for pharmaceuticals and cosmetics.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

◎ 公 開 特 許 公 報 (A) 昭64 - 68308

@Int_CI_4

識別記号

庁内整理番号

❸公開 昭和64年(1989)3月14日

A 61 K 7/06

7430-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

図発明の名称 発毛、養毛促進剤

②特 願 昭62-225796

20出 願 昭62(1987)9月9日

⑫発 明 者 千 葉 忠 弘 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研

究所内

⑫発 明 者 宮 沢 清 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研

究所内

@発 明 者 石 野 章 博 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研

究所内

印出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

明知 書

1. 発明の名称

発毛、養毛促進剤

2. 特許請求の範囲

2,4-ジアミノー6-ビベリジノビリミジンー3-オキサイドと、両性界面活性剤及び半値性界面活性剤からなる群より選ばれた一種又は二種以上及び、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを特徴とする発毛、養毛促進剂。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は公知化合物である2、4ージアミノー 6 名はの界面活性別を組み合わせ、発毛は 2 の界面活性 間を組み合わせ、更に詳して 間と に 関する。 更に詳し ジンー 3 ーオキサイドと、 両性界面活性剤 及び とり 選ばれた一種 又は 二種以上及び、分子内に窒素原子を有する非イオン性界

面活性剤の一種又は二種以上とを含有することを 特徴とする発毛、養毛促進剤に関する。本発明 は、医薬品或は化粧品分野において利用される。

[従来の技術]

2,4ージアミノー6ーピペリジノピリミジンー3ーオキサイドは一般名でミノキシジルと称される(以下、ミノキシジルと称す)化合物で、その替しい血管拡張作用のため、内服による高血圧治療剤として用いられているが、副作用として多毛症現象が生ずることが知られている。

この知見に基づいて、ミノキシジルを外用局所適用することにより脱毛の治療に効果のあることが報告されている { ジャーナル・ロイヤル・ソサイエティー・オブ・メディスン (J.ROYAL.Soc.Hed.)、75、963(1982); ブリティッシュ・メディカル・ジャーナル (British Med.J.)、287、1015(1983); ジャーナル・オブ・インベスィゲイショナル・ダーマトロジー(J.Invest.Dermatol.)、82、515(1984); ジャーナル・オブ・インベスィゲイショナル・ダーマトロジー、82、90(1984)、他]。

又、ミノキシジルと甲状腺ホルモン(特開昭61-165311号)、ミノキシジルと抗アンドロジエン剤(特開昭61-165312号)などの組み合わせで、これらを養毛成分として含有する養毛化粧料が開示されている。

「発明が解決しようとする問題点]

しかし、これらのいずれの場合でも発毛、養毛 促進効果は十分とはいえず、更に、発毛、養毛促 進効果の優れた製剤の開発が望まれていた。

[問題点を解決するための手段]

すなわち、本発明は、ミノキシジルと両性界面活性剤及び半個性界面活性剤からなる群より選ば

れた一種又は二種以上及び、分子内に選索原子を 有する非イオン性界面活性剤の一種又は二種以上 とを含有することを特徴とする発毛、養毛促進剤 である。

本発明品は、特に発毛、養毛促進に優れ、医薬品、化粧料の分野で有用である。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明に使用するミノキシジルは高血圧治療剤として公知の物質であり、次式で示される化合物である。

ミノキシジルの配合量は、0.001~10重量% (以下、%は重量%を変す)程度である。発毛、 逸毛促進剤として使用する場合、配合量は多い程 発毛、養毛促進効果は大であるが、多量に用いられた時の副作用の発現等を考えて10%以下が好ま しい。より好ましくは 0.01~7%である。

本発明で用いられる半極性界面活性剤は、ラウ

リルジメチルアミンオキシド、ビス- (2-ヒドロキシエチル) ラウリルアミンオキシド等のアミンオキシド等である。

本発明においては、上記両性界面活性剤及び上記半極性界面活性剤からなる群より選ばれる一種 又は二種以上が任意に使用される。

又、本発明に用いられる分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤としては、脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルカノールアミンのエステル、ポリオキシエチレンアルキルアミン等である。

両性界面活性剤及び半極性界面活性剤から選ばれる一種または二種以上の界面活性剤と、分子内に窒素原子を育する非イオン性界面活性剤から選ばれる一種または二種以上の界面活性剤との混合比率は、分子比で20:1ないしは1:40、好ましくは10:1ないしは1:20である。

両性界面活性剤及び半極性界面活性剤から選ばれる一種または二種以上の界面活性剤と、分子内に窒素原子を有する非イオン性界面活性剤から選

ばれる一種または二種以上の界面活性剤との配合 量は、両者の合計量で0.001~10%であり、好ま しくは0.01~5%である。0.001%未満では、発 毛、養毛促進効果の増大が見られず、10%を超え ると、皮膚安全性が良くなくなる。

本発明に係わる発毛、養毛促進剤は、ミノキシシルの他に、一般に発毛、養毛促進剤に用いて るサリチル酸やレゾルシン及び、ロロンと、 となった、な殺菌剤や、ニコチン酸、ピタミンA酸、パントテン酸、エテール、ピールを ラジオール、ピノキチオール、グリチル酸が、ピカチンその他のピタミン類、脂肪であった。 ミノ酸、レチノール、レチニルパルミテートできる。

又、本発明に係わる発毛、養毛促進剤は、本発明の効果を損なわない限り、医薬品、化粧品に一般に用いられる各種成分、即ち水性成分、粉末成分、油分、上記の構成成分以外の界面活性剤、有機溶媒、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、

- N - カルポキシアンモニウムベタイン

① ラウリン酸ジエタノールアミド 0.31

⑤ 精製水 残余

[製法]

①を②に添加し溶解する。これに、⑤に②、④を添加溶解したものを加え、撹拌混合して均一な透明なローションを得た。

比較例 1

① ミノキシジル 2.0 %

② イソプロピルアルコール 60.0

(D) 稍製水 残余

[製法]

実施例1に準ずる。

[発毛試験]

実施例1及び比較例1、市販製剤(ミノキシジル2%配合)の発毛試験を、毛周期の休止期にあるC3H/HeNCrマウスを用い、小川らの方法[ノーマル アンド アプノーマル エピダーマル ディファレンティエーション(Normal and Abnormal E

香料、色剤等を配合することができる。

[発明の効果]

本発明は、ミノキシジルと両性界面活性和のないと、ミノキシジルと関連を発生のでは、シャックでは、カーは、カーは、カーは、カーのでは、カ

[実施例]

本発明に基づく実施例及び効果を比較例ととも に以下に示すが、本発明はこれにより限定される ものではない。

実施例1 ローション

ミノキシジル 2.0.%

の イソプロピルアルコール 80.0

O N. N- ジメチル - N - ラウリル 2.8

pidermal Differentation)、M.SeiJi及びI.A.Bernstein編集、第159-170頁、1982年、東大出版]により試験を行った。すなわち、マウスを1群10匹とし、無途布、実施例1及び比較例1、市販製剤の4群に分け、パリカン及びシェーパーでマウスの背部を刺毛し、それぞれの試料を1日1回0.1 mlずつ途布した。

各試料の発毛効果はマウス背部の発毛部分を測 定して、面積比によって比較した。

(試験結果)

試料塗布11日目までは全群に発毛は認められなかい。12日目より実施例1の群のマウスの背部が風味を帯び、生長期毛となった。実施例1の群では塗布15日目にマウスの約半数が生長期毛に入り、無塗布、比較例1及び市販製剤の群では、塗布21日目に若干のマウスが生長期に移行した。塗布40日後の、マウス背部の発毛部分の面積比を表ー1に示す。

妻 - 1

試験試料	40日後の発毛部面積比	
無 塗 布	12 %	
実施例 1	7 5	
比較例1	20	
市販製剤	2 2	

表-1より明らかなように、毛の発毛に対する効果は、比較例1及び市販製剤の群に比して、実施例1の群で著しい効果があることが認められた。

実施例2 ローション

Φ ミノキシジル

2.0 %

② ベンジルアルコール

10.0

① エチルアルコール

55.0

④ 2-ドデシル-1-ヒドロキシ

0.04

エチルー1ーカルポキシメチルイ

ミダゾリウムベタイン

⑤ ポリオキシエチレン(10モル)オ

0.63

レイルアミン

B 特製水

残余

[製法]

①を切に添加溶解し、②を加え混合する。これに、④、⑤をΦに加えて溶解したものを添加しよく混合した。

[効果]

実施例2のローションを、男性型脱毛症及び抜毛の症状を呈する健常人10名(男子、29~50才)に1日1~2回、2~4 配ずつ3カ月にわたって適用したところ、表-2のような結果を得た。

表 - 2

被りいる者	年齢	発毛	抜毛
, A	3 6	無効	有効
В	50	無効	有効
С	4 3	有効	有効
D	3 3	有 効	有効
Е	4 9	無効	有効
F	29	有効	有効
G	3 1	有効	有効
н	3 6	有効	有効
I	3 2	有効・	有効
J	3 1	有効	有効

表-2より明らかなように、実施例2のローションは、抜毛に対しては全員に有効であり、発毛に対しても70%という高い有効率を示した。

実施例3 ローション

Φ ミノキシジル

10.0 %

② ベンジルアルコール

20.0

② イソプロピルアルコール

55.0

4	2 - ラウリルー 1 - ヒドロキシ	1.2
	エチルー1ーカルボキシメチルイ	
	ミダゾリウムベタイン	
⑤	N,N-ジメチル-N-ラウリ	1.0
	ル - N - カルポキシアンモニウム	
	ベタイン	

⑤ ラウリン酸ジエタノールアミド 0.9⑦ 精製水 烈余

[製法]

実施例2に準じる。

実施例4 ローション

		•	
Φ	ミノキシジル	6.0	%
©	イソプロピルアルコール	20.0	
①	エチルアルコール	50.0	
④	ジプロピレングリコール	4.0	
⑤	N . N - ジメチル - N - ラウリ	2.0	
	ルーN-カルボキシャチルマンギ		

ニウムベタイン

⑤ ラウリルジメチルアミンオキシド 0.9

の ラウリン酸ジェタノールアミド 0

特開昭64-68308(5)

₿ 精製水 残余	の イソプロピルアルコール 50.0
[製法]	の ポリエチレングリコール200 5.0
実施例2に準ずる。	⑤ 1,3-プチレングリコール 7.0
実施例5 ローション	
	ルーN-カルポキシメチルアンモ
① エチルアルコール 50.0	
④ 1,3-プチレングリコール 5.0	エチルー1ーカルポキシメチルイ
® グリセリン 5.0	ミダゾリウムベタイン
⑤ 2-ラウリルー1ーヒドロキシ 1.4	の ラウリルジメチルアミンオキシド 0.9
エチルー1ー カルボキシメチルイ	⑤ ラウリン酸ジエタノールアミド 0.0
ミダゾリウムベタイン	19 精製水
の ラウリルジメチルアミンオキシド 0.9	[製法]
◎ ラウリン酸ジェタノールアミド 0.6	実施例2に準じる。
③ 精製水 残余	実施例? ヘアトニック
[製法]	Φ ミノキシジル 0.1 %
実施例2に準ずる。	② ヒノキチオール 0.01
実施例6 ローション	Φ レチニルパルミテート 0.1
Φ ミノキシジル 5.0 %	
② ベンジルアルコール 15.0	⑤ ピタミンB 6 0.1
g イソプロピルアルコール 10.0	ゆ ビタミンEアセテート 0.05
の エチルアルコール 50.0	④ エチルアルコール 50.0
① 1,3-プチレングリコール 1.0	⑤ 1.3-プチレングリコール 4.0
⑤ 香料 適量	◎ グリセリン 1.0
® 2-ラウリル-1-ヒドロキシ 0.7	O N, N-ジメチル-N-ラウリ 0.3
エチルー1ーカルポキシメチルイ	ルーN-カルボキシメチルアンモ
ミダゾリウムベタイン	ニウムベタイン
の ポリオキシエチレン(10モル)オ 0.8	② ラウリン酸ジエタノールアミド 2.75
レイルアミン	① ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 2.0
② ポリオキシエチレン(15モル)オ 4.0	油 (P.O.E.; 60 モル)
レイルアルコール	③ ヒドロキシプロピルセルロース 1.2
19 特製水 残余	① カルボキシビニルポリマー 0.8
	③ ジイソプロパノールアミン 0.3
	•
のにゆ、①、②、③、④、⑤、②、⑤を順次添 加し撹拌混合溶解する。これに、⑤に⑤、⑥、⑥	④ 精製水 残余 [製法]
	④に①、②、③、⑤を加え溶解する。これに⑥
した後、ろ過しヘアトニックを得た。	を分散させ組成物(A)を調製する。
実施例8 ゲル状養毛剤	毎に⊕を分散させた後、母、●、の、●を添加
	しよく混合溶解して組成物(B)を得る。 組成物(A)を撹拌しながら、これに組成物(B)

を加え混合する。更に撹拌しながら、(のな沢 fm 1.	⑲ 精製水	观 余
でよく混合してゲル状変毛剤を得た。		[製法]	<i>13</i> 4 3/K
实施例 9 乳液		②に①、③を添加し溶解する。これ	しな 紹 成 物
の ミノキシジル	0.03 %	(A)とする。	- 6 411 744 120
•	25.0	④の一部に⊕と®の一部を添加し50°	Cに加温し
の グリセリン	5.0	溶解混合する。これをホモミキサーでし	
① 1,3-プチレングリコール		5、 ®に ®、 ® を加え70°Cに加温し	
り 流動パラフィン	3.0	解したものを徐添しながら乳化する。	
の セチルアルコール	0.2	物(B)とする。	- 1 - 0 12 //
の ドデシルジメチルアミンオキシ		・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・	多を加え溶
k h h h h h h h h h h h h h h h h h h h	1.6	解した後、これを撹拌しながら、組成も	
の ポリオキシエチレン(15モル)オ	3.5	成物(A)を順次添加し混合する。更に、	
レイルアミン	3.0	加え、ホモミキサーで処理した後、冷ま	
の カルボキシビニルボリマー	0.2	得た。	
1	適量	実施例10 クリーム	
⑪・ ポリオキシエチレン硬化ヒマシ			0.05 %
油 (P.O.E.; 40 モル)			0.05
② 防腐剤	適量		5.0
⊕ ヘキサメタリン酸ナトリウム	0.03	① エチルアルコール	20.0
砂 水酸化カリウム	0.03	⑤ 1,3-アチレングリコール	10.0
の グリセリン	5.0	温 皮 を 70°Cに 保 ち 、 組 成 物(A)を 撹 抖	≟しながら
の 流動パラフィン	1.0	組成物(B)を徐々に添加し、予備乳化し	
ゆ ヒマシ油	3.5	モミキサーで乳化する。	
- ⑤ 香料	適量	これを、あらかじめ母の残部に囮を添	加分散し
® N, N-ジメチルーN-ラウリ	1.2	ておいたものに撹拌しながら加え、冷却	リレクリー
ル - N - カルボキシメチルアンモ		ム役た。	
ニウムベタイン		実施 例11 エアゾール	
⑪ ラウリン酸ジェタノールアミド	1.8	原液処方	
② グリセリンモノ脂肪酸エステル	1.5 .	Φ ミノキシジル	0.6 %
③ 防腐剂	適 量	② エチニールエストラジオール	0.001
⑩ 粘土鉱物(ベントナイト)	8.0	Φ パントテニルエチルエーテル	0.05
⑤ 精製水	残 余	④ ベンジルアルコール	5.0
[製 法]		⑤ イソプロピルアルコール	20.0
④に①を溶解した後、⑤を加え混合す	る。これ	◎ 1,3ープチレングリコール	10.0
に、⑲の一部に⑮、⑮、⑭、⑭を添加し	て溶解し	の 2-ラウリルー1ーヒドロキシ	0.34
たものを加えよく混合する。これを租成	物(A)と	エチルー1ーカルポキシメチルイ	

のに②、◎、⑤、⑤、⑤を順次添加し、70°Cに

加温して溶解混合する。これを組成物(B)とす

ミダゾリウムベタイン

ポリオキシエチレン(10モル)オ 8.4

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 1.0

油(P.O.E.; 60モル)

(3)	香料	. 適量
①	エチルアルコール	残 余
充填	<u>奶 方</u>	
③	原 液	30.0 %
(3	フレオン 12	42.0
Ø	フレオン 13	28.0

[製法]

原 被 ® を 処 方 量 充 塡 し 、 パ ル ブ 装 着 後 、 ガ ス ® 、 ® を 順 次 処 方 量 充 塡 し エ ア ゾ ー ル を 得 た 。

特許出願人 株式会社 资生堂